

Доцент И.В. Попова, доцент В.А. Беляков
**ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ КОНТРОЛЯ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ИЗМЕНЕНИЯ
КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ДЕТЕЙ ПРИ
КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ
ФОРМОТЕРОЛОМ**

Кировская государственная медицинская академия

Введение

Бронхиальная астма (БА) - широко распространенное заболевание у детей с тенденцией роста во многих странах мира, в том числе и в России. За последние годы по данным статистики количество детей, страдающих БА, возросло в 2,5 раза. Заболевание оказывает негативное влияние на состояние ребенка, что проявляется выраженными клиническими симптомами в виде одышки, кашля, хрипов, нарушения сна, снижения физической активности и, как следствие, социальной дезадаптации [8, 10]. Существующие международные руководства и современные лекарственные препараты в настоящее время не позволили достичь сколько-нибудь высокого уровня контроля БА независимо от степени тяжести заболевания [8, 5]. Так, исследование AIRE (Asthma Insights and Reality in Europe) продемонстрировало, что только 5% пациентов имеют контролируемое течение заболевания. В исследовании GOAL, которое было инициировано комитетом экспертов GINA, представлена попытка унификации подходов к определению оптимального

контроля БА. Для оценки степени контроля заболевания в этом исследовании использовалась совокупность характеристик БА, включавшие как объективные, так и субъективные показатели. Такой подход позволяет более точно оценить течение БА, а также влияние терапии на течение заболевания и качество жизни пациента в целом. Согласно GOAL были выделены 3 уровня контроля БА: недостаточный, хороший и полный контроль. Исследование GOAL продемонстрировало, что постановка в качестве цели лечения достижения полного контроля БА позволяет достигнуть его у 40% пациентов, получавших длительно комбинацию сальметерол/флутиказона пропионат. Введение более жестких критериев контроля БА приводит к необходимости и важности поиска новых лекарственных средств, режимов дозирования, способов доставки препаратов для базисной терапии и обеспечения высокого уровня безопасности при длительном лечении [6]. Из всех форм БА значительные трудности в плане своевременного и адекватного лечения представляет легкая персистирующая БА, на долю которой приходится большая часть случаев этого заболевания [4, 7]. При легкой персистирующей БА у детей препаратами выбора для противовоспалительной терапии являются кромоны, однако больные, как правило, нуждаются в дополнительном назначении β_2 -агонистов короткого действия для облегчения симптомов, особенно в ночное время. В связи с этим необходимо совершенствование терапии в этой группе больных и определение возможности использования пролонгированных β_2 -агонистов на регулярной основе. Ингаляционные β_2 -агонисты играют фундаментальную роль в лечении БА в качестве бронходилататоров, а также синергистов ингаляционных стероидов. Они подразделяются на быстродействующие, разработанные для того, чтобы обеспечить быстрый, в течение нескольких минут, бронхолитический эффект и длительнодействующие препараты, оказывающие воздействие на гладкую мускулатуру бронхов в течение 10-12 часов, назначаемые для продолжительного контроля персистирующих симптомов. Формотерол - β_2 -агонист, обладающий быстрым началом бронходилатации (сходной с сальбутамолом) и большой продолжительностью бронходилатационного действия (сходной с сальметеролом). Быстрота начала действия соответствует критериям препарата для облегчения симптомов, а продолжительность действия - критериям ежедневной превентивной терапии.

Активно обсуждается наличие у β_2 -агонистов длительного действия противовоспалительных эффектов. В ряде исследований подтверждено, что при длительном применении формотерола происходит стабилизация мембран тучных клеток, уменьшение тканевой и плазменной концентрации гистамина, снижение активности клеток, уменьшение проницаемости эндотелия сосудов, уменьшение адгезии эозинофилов и нейтрофилов к эпителию, ингибируется синтез лейкотриена C₄, простагландина D, IgE-зависимый син-

тез фактора некроза опухолей α [11, 13, 14]. Органы здравоохранения в нескольких европейских странах одобрили использование формотерола по обоим показаниям - по потребности и для длительной поддерживающей терапии. Несмотря на это, идет дискуссия о безопасности и эффективности длительного применения препарата для терапии БА у детей [3, 11, 12].

Целью проведенного исследования является определение роли формотерола в контроле легкой персистирующей БА у детей по критериям GOAL и характере изменений качества жизни по опроснику Childhood Asthma Questionnaires.

Материалы и методы исследования

Проведено рандомизированное открытое сравнительное исследование у детей с легкой персистирующей БА. В работу включено 76 детей в возрасте от 5 до 11 лет. Включение пациентов в группы осуществлялось с информированного согласия их родителей. Программа исследования включала: скрининг, вводный период, рандомизацию и лечебный период (рис. 1). Наблюдение за больными в периоде лечения осуществлялось с интервалом в 1 месяц. При каждом посещении за предшествующие 4 недели анализировались дневники самонаблюдения, которые включали в себя регистрацию дневных и ночных симптомов, количество приступов, потребность в короткодействующих бронхолитиках, обращаемость за скорой помощью и показатели суточной лабильности тонуса бронхов (СЛБ), среднесуточной проходимости бронхов (СПБ) по данным ежедневной пикфлоуметрии. Оценку выраженности симптомов проводили в баллах по следующей шкале: 0 - отсутствие симптомов; 1 - незначительные; 2 - умеренные; 3 - выраженные симптомы. Дневные симптомы регистрировались перед сном, ночные - утром после пробуждения. Также при визитах детям проводилась спирометрия (спирометр MicroLoop, Великобритания) и электрокардиографическое исследование, оценивался уровень контроля БА согласно критериям GOLD (Gaining Optimal Asthma Control, табл. 1). У всех детей проводилась оценка качества жизни (КЖ), с использованием адаптированного к российским условиям астма-специфичного опросника КЖ (Childhood Asthma Questionnaires) до начала проведения терапии и спустя 3 месяца после ее завершения.

Критериями включения для проведения исследования являлись: частота приступов 1-3 раза в месяц; ночные приступы отсутствовали или были не более 2 раз в месяц; исходный объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) в отсутствии использования препаратов был более 70% от должного, прирост через 20 минут после ингаляции 100 мкг сальбутамола составлял более 15%; суточная лабильность тонуса бронхов менее 20%. Из исследования исключались дети с активной инфекцией дыхательных путей, обострения БА, требующие применения системных стероидов и теофиллинов. В течение всего периода исследования не применялись антигистаминные препараты, системные кортикостероиды, теофиллины.

Таблица 1

Степени контроля над БА по критериям GOAL

Критерии	Уровень контроля	
	«Хороший»	«Полный»
Условие контроля	не менее 2 из первых 3 критериев	все перечисленные критерии
Дневные симптомы	>1, но ≤2 дней в неделю	нет
Использование в ₂ -КД	≤2 дней в неделю, не более 8 вдохов в неделю	нет потребности в качестве средства скорой помощи
Величина ПСВ	в утренние часы каждый день ≥ 80% от должного показателя	в утренние часы каждый день ≥ 80% от должного показателя
Ночные симптомы	нет	нет
Обострения	нет	нет
Обращение за неотложной помощью	нет	нет
Нежелательные лекарственные реакции	нет+	нет

Из общего числа детей до проведения исследования 8 не получали противовоспалительной терапии, остальные окончили курс терапии не менее чем за 3 месяца до включения в группы. В ходе рандомизации больные были разделены на 2 группы: первая (36) получала сальбутамол по потребности, вторая (40) - формотерол ежедневно по 12 мкг 2 раза в сутки. В качестве противовоспалительной терапии дети обеих групп получали недокромил натрия по 2 ингаляции 2 раза в день в течение всего лечебного периода.

Результаты и их обсуждение

У пациентов обеих групп исходные параметры, такие как длительность заболевания БА, число обострений за последний год, выраженность дневных и ночных симптомов, частота обращаемости за скорой

помощью, объемные и скоростные показатели функции внешнего дыхания у пациентов существенно не отличались. Полученные результаты анализировались в соответствии с известными статистическими методами с помощью программы MS Excel 2000 с применением пакета анализа данных.

Результаты исследования и их обсуждение

На фоне проводимой терапии у детей обеих групп отмечалось достоверное уменьшение частоты, как дневных, так и ночных симптомов (табл. 2). Выраженность ночных симптомов уже ко 2-му месяцу была достоверно меньше у детей, которым был назначен формотерол. В течение всего периода лечения симптомы уменьшались более быстрыми темпами во 2-й группе.

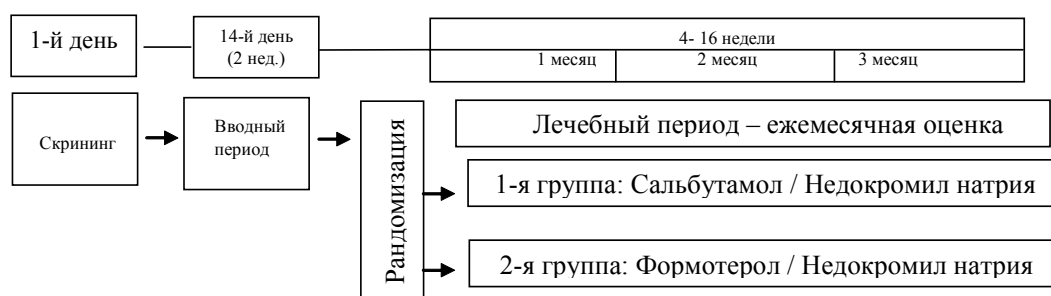


Рис. 1. Программа исследования эффективности регулярного приема формотерола и сальбутамола на фоне противовоспалительной терапии недокромилом натрия

Таблица 2

Динамика симптомов бронхиальной астмы (в баллах)

Группы	Дневные симптомы				Ночные симптомы			
	Периоды лечения							
	До	1 мес.	2 мес.	3 мес.	До	1 мес.	2 мес.	3 мес.
1	1,74	1,14	0,81	0,66	1,63	0,96	0,62	0,30
2	1.80	0.93*	0.64*	0.33**	1.56	0.58*	0.28**	0.01**

Примечание: * - $p < 0,01$; ** - $p < 0,001$ при сравнении групп

На фоне проводимой терапии у детей 1 и 2 группы по данным спирометрии происходило достоверное возрастание к 1-му месяцу лечения показателей функции внешнего дыхания. Наибольший прирост относительно исходных значений отмечался во 2-й группе по всем скоростным показателям. На втором и третьем месяцах лечения проходило дальнейшее нарастание всех скоростных показателей, хотя и более медленными темпами, чем за первый месяц. Пикфлоуметрический мониторинг показал, что через 4 недели после начала лечения и в последующие месяцы лечебного периода выявлено возрастание показателей среднесуточной проходимости бронхов. Причем во 2-й группе этот показатель был выше на протяжении всех 3 месяцев по сравнению с 1-й.

Большинство родителей на этапе вводного периода считали, что заболевание у их детей полностью контролируется. Однако при оценке уровня контроля с использованием критериев GOAL оказалось, что "полного контроля" заболевания не было ни у одного ребенка, а "хороший контроль" отмечен только у 25%

детей, у остальных детей уровень контроля был недостаточный. К концу 1-го месяца терапии "хороший контроль" был достигнут у 54% пациентов, получавших формотерол, и у 27%, которым применялся сальбутамол по потребности. "Полный контроль" заболевания был получен у 17% и 5% больных соответственно. Через 3 месяца терапии "полный контроль" отмечался у 50% детей, получавших формотерол, и только у 9% в группе детей, использовавших сальбутамол по потребности. Спустя 3 месяца после окончания лечения в группе детей, получавших формотерол, "полный контроль" заболевания сохранялся в 24% случаев, "хороший контроль" - в 42% случаев. В группе детей, получавших сальбутамол, сохранялся только "хороший контроль" в 26% случаев. Таким образом, при использовании комбинированной терапии, включавшей применение формотерола, "хорошего" и "полного контроля" удалось достичь у большинства пациентов. Важно, что достигнутый уровень контроля сохранялся более чем у половины детей спустя 3 месяца после отмены терапии (рис. 2).

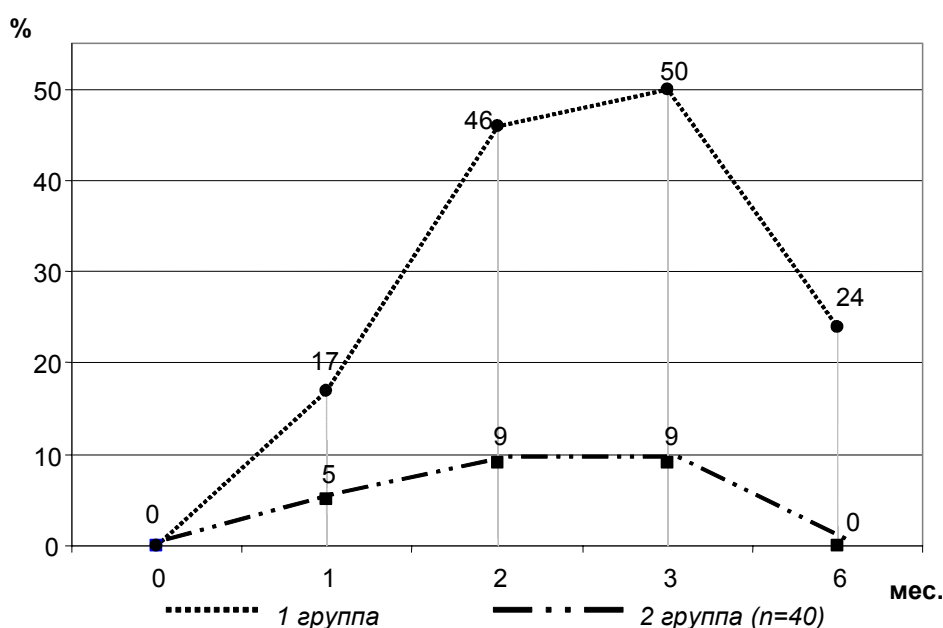


Рис. 2. Уровень "полного контроля" (%) легкой персистирующей бронхиальной астмы у детей до лечения (0), в лечебный период (1-3) и при катamnестическом наблюдении (6)

Терапия, направленная на полный контроль БА, приводит и к улучшению качества жизни. Качество жизни - это интегральный показатель, характеризующий степень выраженности симптомов заболевания, влияние на эмоциональную сферу, ежедневную активность, отношение к воздействию окружающих факторов [1]. У всех детей проводилась оценка качества жизни до начала проведения терапии и через 3 месяца. Использовались 2 формы данного опросника: форма А предназначалась для детей 4-7 лет и форма В для детей 8-12 лет. Форма А определяет 2 шкалы КЖ:

1) "дистресс" определялся суммой ответов на самочувствие во время клинических проявлений БА и мнения ребенка о тяжести своей болезни; 2) "качество повседневной жизни" определялось суммой ответов на вопросы о самочувствии ребенка в период занятий обычной деятельностью. Форма опросника В содержит 4 шкалы: "качество активной жизни", "качество пассивной жизни", "тяжесть астмы" и "дистресс". "Качество активной жизни" характеризовали суммой ответов на вопросы о физической активности в свободное время, беге, играх, занятии физкультуры.

турой, спортом, в то время как "качество пассивной жизни" определяли суммой ответов на вопросы о спокойном (пассивном) времяпровождении: чтении, рисовании, просмотре телевизора и спокойных играх дома. Вопросы, определяющие шкалу "тяжести астмы", касались субъективного ощущения тяжести заболевания. Авторы опросника указывают на то, что различия в 2-3 балла являются значимыми [2].

Результаты анкетирования детей 5-7 лет показали, что назначенная терапия оказывала благоприятный эффект на КЖ. О чем свидетельствовало увеличение значения "качества повседневной жизни" и уменьшение "дистресса". Однако достоверное изменение показателей отмечалось лишь в группе детей, получающих формотерол в сочетании с недокромилом натрия.

При анкетировании детей 8-11 лет наибольшая динамика отмечалась по таким показателям, как "тяжесть астмы" и "дистресс" в 1-й и 2-й группе, что свидетельствовало об уменьшении частоты симптомов БА и положительной динамике в самочувствии ребенка. При этом через 3 месяца в 1-й группе "тяжесть астмы" и "дистресс" уменьшились на 1,8 и 2,9, а во 2-й группе на 3,3 и 3,6 балла соответственно. Наименьший прирост по "качеству активной жизни" и "пассивной жизни" наблюдался у детей 1-й группы. Во 2-й группе эти показатели увеличились в 1,5 - 2 раза. Непрерывное применение формотерола позволило добиться достоверно более высокого качества жизни у детей в процессе лечения.

За весь период исследования не было выявлено побочных эффектов бронхолитической терапии. После ингаляции недокромила натрия у 6,5% (3) детей отмечали сухость во рту. У 4,3% (2) детей нарушения со стороны ЖКТ в виде тошноты, что потребовало отмены недокромила натрия, однако эти дети продолжили получать бронхолитическую терапию.

Выводы

Рандомизированное контролируемое исследование по изучению эффективности формотерола, применяемого на регулярной основе, и сальбутамола, используемого по потребности на фоне терапии недокромилом натрия у детей 5-11 лет с легкой персистирующей БА, показало, что комбинированная терапия формотеролом и недокромилом натрия является более эффективной, чем сочетание сальбутамола и недокромила натрия. Сочетанное применение формотерола и недокромила натрия обеспечивает клинико-функциональную ремиссию в течение 3 месяцев у 66% детей с сохранением "хорошего и полного контроля" заболевания.

Таким образом, проведенное исследование показало, что длительная комбинированная терапия формотеролом в сочетании с недокромилом натрия позволяет лучше контролировать БА и повысить качество жизни пациентов.

Список литературы

1. Мещерякова Н.Н. Качество жизни - важнейший интегральный показатель здоровья. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. - 2005. - № 2. - С. 37-39.
2. Качество жизни у детей с бронхиальной астмой: методы оценки. Пособие для врачей / Петров В.И., Смоленов И.В., Медведева С.С. и др. М., 1998. - 34 с.
3. Коршунова Л.В., Кривцова Н.Б., Пчелинцев В.П., Фомина С.А. Опыт применения форадила у больных бронхиальной астмой. // Пульмонология. Сборник тезисов. - 2005. - С. 278.
4. Мокина Н.А. Оптимизация терапии детей-астматиков, получающих кромоны. // Пульмонология. - 2004. - № 5. - с. 67-75.
5. Дрожжев М.Е., Лев Н.С., Костюченко М.В. и соавт. Современные показатели распространенности бронхиальной астмы у детей. // Пульмонология. - 2002. - № 1. - С. 42-46.
6. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention, Update 2005. 1-184.
7. Stelmach I., Gorski P., Jerzyska J. et al. A randomized, double blind trial of the effect of treatment with formoterol on clinical and inflammatory parameters of asthma in children // Ann. Allergy Immunol. - 2002. - V. 89. - P. 67-73.
8. Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". М., 2004 - 46 с.
9. Nightingale L.A., Rogers D.F., Barnes P. Differential effect of formoterol on adenosine monophosphate and histamine reactivity in asthma. // Ibid. - 1999. - № 159. - P. 1786-1790.
10. Ревякина В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической аллергологической службы в России // Педиатрия. - 2003. - № 4. - С. 47-52.
11. Cheung D., van Klink H.C.J., Aalbers R. Improved lung function and symptom control with formoterol on demand in asthma // Eur. Respir. J. - 2006. - №27. - P.504-510.
12. Pauwels R.A., Sears M.R., Campbell M. et al. Formoterol as relief medication in asthma: a worldwide safety and effectiveness trial. // Eur. Respir. J. - 2003. - №22. - P.787-794.
13. Friedman M., Cioppa G.D., Kottakis J. Formoterol therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature // Pharmacotherapy. - 2002. - № 22(9). - P.1129-1139.
14. Цой А.Н., Архипов В.В. Комбинированные препараты кортикостероидов и β_2 -агонистов: какому из средств отдать предпочтение? // Cons.med. - 2003. - № 4.